

TROMBOFILIA ȘI TROMBOEMBOLISMUL VENOS

Mitriuc Diana, Friptu Valentin, Popușoi Olga

Catedra Obstetrică și Ginecologie, Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Trombophilia reprezintă un spectru de tulburări de coagulare ale sângelui, congenitale sau dobândite, asociate cu predispoziție pentru evenimente trombotice sau tromboembolice venoase și/sau arteriale, care conduc la anomalii ale compoziției sângelui, fluxului sangvin sau peretelui vascular. Prevalența trombofiliilor congenitale majore în populația generală de Vest este estimată la aproximativ 15%, poate fi identificată de la 15% până la 25% din populațiile caucaziene și cel puțin 50% din cazurile de TEV în timpul sarcinii sunt asociate cu o trombofilie congenitală cunoscută.

Studiile epidemiologice și experimentale au confirmat asocierea trombofiliilor ereditare și dobândite cu TEV. Riscul TEV este cel mai mare în deficiența de AT, deficiența proteinei C și deficiența proteinei S, dar prevalența acestora este mică în populația generală. Prezența a doi factori trombofilici crește de aproximativ 3 ori riscul de TEV, comparativ cu prezența unui singur factor. Tripla pozitivitate a AAF predispon la un pronostic mult mai rău și contribuie la creșterea constantă a incidenței TEV: după 2 ani acest indicator constituie 9,8%, după 10 ani - 37,1%, iar incidența anuală este de 5,3%.

Cuvinte cheie: trombofilie, tromboembolism venos.

Summary. Thrombophilia and venous thromboembolism

Thrombophilia is a spectrum of congenital or acquired blood clotting disorders, associated with the predilection for thrombotic or thromboembolic venous and/or arterialevents that lead to disorders of blood composition, blood flow, or vascular wall. The prevalence of major congenital thrombophilias in the general Western population is estimated at approximately 15%; it can be identified in 15% to 25% of Caucasian populations and at least 50% of the cases of VTE during the pregnancy are associated with an identified congenital thrombophilia.

Epidemiological and experimental studies confirmed the association of hereditary and acquired thrombophilias with VTE. The risk of VTE is greater in AT deficiency, protein C deficiency and protein S deficiency, but their prevalence is low in the general population. The presence of two thrombophilic factors rises approximately 3 times the risk of VTE, compared to the presence of a single factor. The triple positivity of APLAs predisposes to a worse prognosis and contributes to a steady increase in the VTE incidence: after 2 years this indicator represents 9,8%, after 10 years – 37,1%, the annual incidence being 5,3%.

Key words: thrombophilia, venous thromboembolism.

Резюме. Тромбофилия и венозная тромбоэмболия

Тромбофилия является спектром приобретенных или наследственных нарушений свертывания крови, ассоциированных с предрасположенностью к венозным и/или артериальным тромботическим или тромбоэмболическим событиям, которые приводят к изменениям в составе крови, кровяном потоке или стенках кровеносных сосудов. Распространенность основных врожденных тромбофилий в Западном населении оценивается около 15%, они могут быть идентифицированы с 15% до 25% кавказского населения и по меньшей мере 50% случаев ВТЭ во время беременности связаны с известной врожденной тромбофилией.

Эпидемиологические и экспериментальные исследования подтвердили связь наследственной и приобретенной тромбофилии с ВТЭ. Риск ВТЭ является наибольшим в дефиците AT, дефиците белка C и дефиците белка S, но их распространенность низка у населения в целом. Наличие двух тромбофильных факторов увеличивает риск ВТЭ примерно в 3 раза по сравнению с наличием одного фактора. Тройная положительность АФА предрасполагает к значительно худшему прогнозу и способствует устойчивому увеличению частоты ВТЭ: после 2 лет этот показатель составляет 9,8%, после 10 лет - 37,1%, а годовая заболеваемость составляет 5,3%.

Ключевые слова: тромбофилия, венозная тромбоэмболия.

Introducere

Trombophilia nu este o afecțiune, dar reprezintă un spectru de tulburări de coagulare ale sângelui, congenitale sau dobândite, asociate cu predispoziție pentru evenimente trombotice sau tromboembolice venoase și/sau arteriale, care conduc la anomalii ale compoziției sângelui, fluxului sangvin sau peretelui vascular [1, 2, 3]. Termenul “trombofilie” a fost inventat

de Nygaard și Brown în 1937 și a fost utilizat pentru prima dată de Egeberg în 1965 pentru a descrie o tendință de tromboză venoasă într-o familie norvegiană, care s-a dovedit a avea deficiență de antitrombină. Acest termen este cel mai frecvent utilizat în asociere cu tromboembolism venos (TEV), care cuprinde, în principal, tromboza venoasă profundă și tromboembolia pulmonară, este o tulburare multifactorială în

care factorii de risc dobândiți și genetici pot interacționa dinamic [1, 4, 5]. Afecțiunea reprezintă o stare de hipercoagulabilitate (activarea hemostazei) sau o stare protrombotică și include mai multe tipuri de trombofilii. Maladia apare atunci când echilibrul dintre procesul procoagulant și cel anticoagulant este deteriorat. Este posibil să fie un exces de coagulare sau o diminuare a anticoagulării. Cuplarea răspunsurilor procoagulant și anticoagulant este de o importanță vitală, deoarece de fiecare dată când reacțiile procoagulante nu sunt controlate prin mecanisme anticoagulante sau când procesele anticoagulante sunt defecte, formarea trombinei va deveni excesivă și riscul de tromboză va crește [1].

Trombofilia nu este o maladie nouă, dar o afecțiune veche care a devenit mai bine studiată și cunoscută în ultimele 2-3 decenii datorită descoperirilor genetice și dezvoltării testelor specifice de laborator. Afecțiunea poate fi clasificată în congenitală (genetică, ereditară) de tip heterozigot sau homozigot, dobândită și mixtă (ca rezultat al factorilor exogeni, suprapusă pe o predispoziție genetică) [1].

Incidența generală a TEV în timpul sarcinii și în perioada postpartum este de 1-2 cazuri la 1000 de nașteri în țările dezvoltate [4, 5, 6]. Sarcina este asociată cu o creștere de 6-10 ori a riscului de TEV în comparație cu femeile neînsărcinate. Frecvența de apariție a TEV este similară în toate cele trei trimestre, dar cel mai mare risc este în perioada postpartum, în care incidența crește de circa 2,5 ori [4]. TEV rămâne cauza principală a mortalității, estimată de la 1,2 până la 4,7 cazuri la 100 000 de sarcini și 9% din totalul deceselor materne. Mai mult, datorită modificărilor fiziologice ale sarcinii și impactului suplimentar al trombofiliei congenitale și dobândite, riscul evenimentelor de TEV crește mult în timpul sarcinii [6]. Probabilitatea TEV la pacienții fără antecedente este de 0,26% pentru mutația genei factorului V Leiden (FVL) de tip heterozigot, 1,5% pentru mutația genei FVL de tip homozigot, 0,37% pentru mutația genei protrombinei și 4,7% pentru combinarea acestor trombofilii. Probabilitatea trombozei la persoanele cu deficiență de antitrombină (AT) și deficiența proteinei C este de 7,2% și 0,8%, respectiv [7].

Femeile cu defect trombofilic identificabil pe testele de laborator și istoric familial dovedit de tromboză venoasă sunt la risc mai mare de TEV, decât femeile cu defect trombofilic și fără antecedente personale sau familiale de tromboză venoasă. Pacienții cu primul TEV, declanșat de un factor de risc circumstanțial (TEV provocat), au un risc mai mic de recurență, decât pacienții cu un eveniment neprovocat (TEV idiopatic) sau care prezintă factori de risc persistenți. Riscul TEV crește semnificativ la pacienții cu com-

binății a diferitor forme de trombofilii, în deosebi a combinației formelor congenitale și dobândite [1, 4, 5, 8, 9].

Aproximativ jumătate dintre pacienții cu o mutație trombofilică dezvoltă primul TEV în situații cu risc crescut de tromboză: utilizarea contraceptivelor orale, sarcină, stare postoperatorie, după traumatisme și/sau imobilizare îndelungată. Conceptul teoretic de bază al trombozei este că pacienții cu trombofilie au un statut protrombotic, care este insuficient pentru a provoca tromboza, dar suprapus peste alți factori de risc pentru tromboză poate duce la acest eveniment clinic [4, 9].

Trombofilia congenitală este o afecțiune genetică, cu etiologie heterogenă, produsă prin mutații descrise la aproape toți factorii coagulării. Modelul de transmitere ereditară este în majoritatea cazurilor autozomal-dominant, cu penetranță variabilă. Printre formele majore (principale, convenționale) ereditare de trombofilie, recunoscute în prezent ca factori de risc independenți pentru TEV, se numără anomaliile factorilor procoagulanți - mutația genei FVL G1691A (rezistența la proteina C activată) de tip homozigot sau heterozigot, mutația genei protrombinei G20210A (factorul de coagulare II) de tip homozigot sau heterozigot, și deficiența endogenă de anticoagulanți naturali - antitrombină, proteină C și proteină S, mutația genei metilentetrahidrofolatreductazei (MTHFR) C677T (hiperhomocisteinemia), mutația genei MTHFR A1298C, mutația genei fibrinogenului (factorul de coagulare I — disfibrinogenemia). Recent au fost depistate alte forme de trombofilie congenitală — mutația genei factorului V A4070G, mutația genei glicoproteinei IIb/IIIa, mutația genei inhibitorului activatorului plasminogenului 1 (PAI-1), mutația genei factorului XIII. Însă, influența acestora asupra rezultatelor adverse ale sarcinii sunt încă controversate și publicații pe această temă sunt puține [4, 10]. Cele mai frecvente forme de trombofilii congenitale sunt mutația genei FVL G1691A și mutația genei protrombinei G20210A de tip heterozigot [8, 9, 11, 12, 13].

Celelalte trombofilii congenitale (deficiență de antitrombină, deficiența proteinei C și deficiența proteinei S) au un potențial trombogenic mai mare, dar sunt mai puțin frecvente. Mutația genei PAI-1 și mutația genei MTHFR C677T, principala cauză de hiperhomocisteinemie, deși relativ frecvente, conferă un risc scăzut de tromboză. În contrast, deficiența de antitrombină, transmisă autozomal dominant, și homozigozitatea sau heterozigozitatea combinată pentru mutația genei FVL G1691A și mutația genei protrombinei G20210A sunt stări foarte rare, dar extrem de trombogenice. Independent de antecedente, gravidele asimptomatice cu astfel de trombofilii foar-

te trombotice sunt la risc foarte mare atât pentru tromboembolism, cât și pentru rezultate negative ale sarcinii, necesită tratament cu heparină de greutate moleculară mică (HGMM) pe tot parcursul sarcinii până la naștere și, cel puțin, 6 săptămâni postpartum tratament cu anticoagulate orale [2, 3, 8, 9].

Purtătorii deficitului de inhibitori naturali ai coagulării sunt detectați în mai puțin de 1% din populația generală și în mai puțin de 10% dintre pacienții neselectați cu TEV, au un risc de 5-8 ori mai mare de TEV, iar prevalența TEV în acest grup este de aproximativ 10-15%. Trombofilii menționate sunt, de obicei, asociate cu acțiunea factorilor de mediu, iar primul eveniment trombotic are loc până la vârsta de 45 de ani [1].

Un studiu recent a examinat diferențele rasiale a factorilor de risc trombotic în rândul femeilor cu rezultate adverse ale sarcinii. Deficiența proteinei S și deficiența de AT au fost mai frecvente la femei de culoare. Prevalența trombofiliei diagnosticate a fost mai mare printre femeile albe, comparativ cu femeile afroamericane, în mare parte, datorită mutației genei FVL [14].

Riscul TEV este diferit în funcție de tipul de trombofilie. Este cel mai mare în deficiența de AT, deficiența proteinei C și deficiența proteinei S, dar prevalența acestora este mică în populația generală. Deficiența de AT produce rata cea mai mare de TEV recurent, comparativ cu alt tip de trombofilie congenitală. Prezența a doi factori trombofilici crește de aproximativ 3 ori riscul de TEV, comparativ cu prezența unui singur factor [1,3]. La pacienții cu TEV, diferite forme de trombofilie congenitală (separat sau în combinație) sunt prezente în circa 40% din cazuri [1].

Prevalența trombofiliilor congenitale majore în populația generală de Vest este estimată la aproximativ 15%, poate fi identificată de la 15% până, la 25% din populațiile caucaziene și cel puțin 50% din cazurile de TEV în timpul sarcinii sunt asociate cu o trombofilie congenitală cunoscută [2, 10]. Prevalența trombofiliilor congenitale variază semnificativ între diferite populații la nivel geografic și etnic. În plus, în dinamică crește rata persoanelor sănătoase cu mutații trombofilice [2].

Consecințele clinice ale trombofiliilor congenitale: TEV, pierderea recurentă a sarcinii (PRS) preeclampsie, decolarea prematură, de placentă normal inserată (DPPNI), retardul de dezvoltare intrauterină a fătului (RDIUF) - se corelează cu tipul și numărul mutațiilor, deși mecanismul relației încă nu este complet cunoscut. Determinarea asocierii între trombofiliile congenitale și complicațiile obstetricale ale sarcinii mediate de placentă este importantă pentru

mai multe motive. În cazul existenței unei astfel de asocieri, aceasta ne va ajuta să înțelegem evenimentele fiziologice care conduc la complicație, să elaborăm și să determinăm beneficiul intervențiilor terapeutice pentru acest grup de gravide [15].

Un studiu prospectiv de cohortă, care a inclus 1707 gravide nulipare, a demonstrat că femeile cu trombofilie congenitală, fără istoric de rezultate adverse ale sarcinilor sau istoric de TEV personal sau familial, se pot aștepta la lipsa complicațiilor sau la complicații minime în timpul sarcinii, dar au existat situații particulare în care rezultatele adverse ale sarcinii încă au mai avut loc. Femeile care au un rezultat de laborator pozitiv pentru o trombofilie congenitală și nu prezintă TEV sunt considerate purtătoare asimptomatice ale anumitor mutații genetice [9]. Trombofilia asimptomatică este descoperită, adesea, în cadrul evaluărilor medicale pentru alte cauze, la persoane aparent sănătoase cu istoric familial de TEV sau cu manifestări de boală autoimună [3]. Purtătorii asimptomatici ai mutației genei protrombinei G20210A au un risc de 3,6 ori mai mare pentru dezvoltarea complicațiilor obstetricale ale sarcinii (preeclampsie severă, RDIUF, abruptio placentae, deces fetal intrauterin sau deces neonatal). Cu toate că gravidele cu această mutație prezentau una sau mai multe complicații, asocierea dintre mutația genei protrombinei G20210A și DPPNI a fost deosebit de puternică. În pofida studiilor cu eșantioane mici, o asociere între mutația genei FVL G1691A și un risc crescut de naștere cu făt mort a fost stabilită. Majoritatea femeilor care transportă defecte trombofilice rămân asimptomatice, iar majoritatea femeilor asimptomatice și purtătoare a unui polimorfism de trombofilie congenitală au un rezultat de succes al sarcinii [9].

Trombofilia dobândită apare într-o anumită perioadă a vieții în prezența unor condiții favorizante (administrarea contraceptivelor orale, sarcină, imobilizare prelungită, sindrom nefrotic, boli neoplazice, insuficiență venoasă cronică, obezitate, boli inflamatorii ale intestinului, boala Behcet, hiperestrogenemie, tabagism etc.) [8, 11].

Principalele trombofilii dobândite includ sindromul antifosfolipidic (SAF), rezistența dobândită la proteina C activată, hiperhomocisteinemia dobândită etc. SAF este cea mai frecventă trombofilie dobândită, o afecțiune autoimună dobândită, cea mai frecventă și confirmată în mod direct cauză tratabilă a PRS și altor evenimente adverse la gravide, tratamentul căreia poate îmbunătăți rezultatele sarcinii [2, 8, 9, 10].

SAF este caracterizat prin apariția unor evenimente recurente vasculare (tromboze arteriale, venoase sau a vaselor mici) și/sau complicații ale sarcinii în asociere cu anticorpii antifosfolipidici (anticoagulan-

ții lupici, anticorpii anticardiolipinici și/sau anticorpii anti- β 2-GP1) cu o afinitate mare pentru fosfolipidele anionice (încărcate negativ) [1, 16].

SAF este primar, în absența lupusului eritematos sistemic, dar mai frecvent secundar altor boli autoimune (lupus sistemic eritematos) [1, 16].

Diagnosticul SAF este bazat pe criterii stricte clinice și de laborator, aprobate la nivel internațional de un grup de experți în 1999 în Sapporo (Japonia) și actualizate în 2006 în Sydney (Australia). În contextul actual și consensul internațional, diagnosticul SAF prevede prezența cel puțin a unui criteriu clinic asociat cu cel puțin un criteriu de laborator. Criteriile clinice pentru testarea SAF sunt separate în 2 categorii: rezultate obstetricale și tromboza vasculară [1, 16, 17].

Criteriile trombozei vasculare sunt: unul sau mai multe episoade clinice de tromboză arterială, venoasă sau a vaselor mici în orice țesut sau organ, confirmată obiectiv de criterii validate (constatări inechivoce imagistice sau histopatologice). Pentru confirmarea histopatologică, este necesară prezența trombozei fără dovezi semnificative de inflamație în peretele vascular [1, 16, 17].

Criteriile obstetricale sunt:

(1) 1 sau mai multe decese inexplicabile ale unui fetus morfologic normal la 10 săptămâni de gestație sau mai mult cu morfologie fetală normală, documentată prin ecografie sau prin examinarea directă a fătului;

(2) 1 sau mai multe nașteri premature ale unui nou-născut morfologic normal până la 34 de săptămâni de gestație, cauzate de preeclampsie severă sau eclampsie, diagnosticate în conformitate cu definiții standard, sau caracteristici recunoscute de insuficiență, placentară;

(3) 3 sau mai multe avorturi spontane consecutive inexplicabile până la a 10-a săptămână, de gestație, cu excluderea anomaliilor anatomice sau hormonale materne și cauzelor cromozomiale paterne și materne [1, 16, 17].

Odată ce sunt îndeplinite criteriile clinice, trebuie efectuată testarea anticorpilor antifosfolipidici (AAF) pentru a stabili criteriile de laborator. Trei clase distincte de AAF sunt asociate cu SAF:

(1) anticoagulanții lupici în plasmă, depistați conform ghidurilor Societății Internaționale pentru Tromboză și Hemostază;

(2) anticorpii anticardiolipinici - izotipul IgG și/sau izotipul IgM în ser sau plasmă, în titruri mari sau medii. (>40 unități GPL sau >40 unități MPL, sau

mai mare decât percentila 99), măsurate printr-un test ELISA standardizat pentru cercetarea anticorpilor anticardiolipinici dependenți de β 2-GP1;

(3) anticorpii anti- β 2-GP1 - izotipul IgG și/sau izotipul IgM în ser sau plasmă (în titruri mai mari decât percentila 99), determinați prin metode standard [1, 16, 17].

Oricare dintre aceste criterii de laborator ale SAF trebuie să fie pozitive la două sau mai multe determinări succesive la un interval de cel puțin 12 săptămâni. Au fost propuși și alți factori pentru diagnosticul SAF, dar acestea nu fac parte din criteriile de diagnosticare și nu sunt incluși în testarea SAF [1, 9, 16, 17].

Studiile epidemiologice și experimentale au confirmat asocierea trombofiliilor dobândite cu TEV și complicațiile obstetricale la gravide (PRS precoce și tardive, preeclampsie, RDIUF, naștere prematură, nașterea unui copil mort sau insuficiență placentară). Complicațiile tardive ale sarcinii sunt mai frecvent asociate cu trombofiliile dobândite și lupus eritematos sistemic, decât cu trombofiliile congenitale. Tripla pozitivitate a AAF predispon la un pronostic mult mai rău și contribuie la creșterea constantă a incidenței TEV: după 2 ani acest indicator constituie 9,8%, după 10 ani - 37,1%, iar incidența anuală este de 5,3%. TEV în antecedente, tripla pozitivitate a anticorpilor SAF, nașterea prematură până la 34 de săptămâni, prezența anticorpilor anti β 2-GP1 și vârsta maternă mai mare de 30 de ani sunt predictori independenți de pierdere a sarcinii [9, 18].

În funcție de magnitudinea riscului de tromboză conferit, trombofilia este divizată de unii savanți în trei subgrupuri:

1. Trombofilie slabă (mutația genei FVL G1691A sau mutația genei protrombinei G20210M).

2. Trombofilie moderată (deficiența proteinei C, deficiența proteinei S).

3. Trombofilie puternică (deficiența de AT, AAF, trombofilie combinată - 2 sau mai multe tipuri, mutația genei FVL G1691A de tip homozigot sau mutația genei protrombinei G20210A de tip homozigot) [8].

Trombofilia fetală. Profilul genetic pentru complicațiile în sarcină implică potențialele mecanisme genetice și interacțiunile genetice materno-fetale. Unii autori au sugerat recent că trombofilia ereditară fetală (mutația genei FVL G1691A, mutația genei protrombinei G20210A, deficiența de AT, deficiența proteinei S și deficiența proteinei C) posedă un risc suplimentar, este asociată, poate fi un predictor și poate contribui la patogeniza rezultatelor adverse ale sarcinii, vasculopatiei trombotice fetale și leziunilor placentare asociate la gravidele cu trombofilie ere-

ditară. Însă, nu se confirmă ipoteza conform căreia mutațiile trombofilice fetale pot provoca rezultate negative ale sarcinii independent de genotipul matern [19, 20].

În aceste cazuri, mutațiile trombofilice fetale dereglează fluxul sangvin feto-placentar cu apariția microtrombozelor pe suprafața placentară, fetală, contribuind astfel la patogeniza rezultatelor adverse ale sarcinii. Trombofilia paternă poate crește riscul de tromboză fetală, în special în cazul în care fătul moștenește un defect de tip homozigot sau combinat [19].

Însă, aceste rezultate nu au fost confirmate de alte studii, iar asocierea puternică obținută de unii autori poate fi determinată de calitatea slabă a studiilor cu eșantioane mici. Cu toate acestea, problema asocierii dintre trombofilia ereditară fetală și complicațiile sarcinii este încă în proces de cercetare și discuții [19].

Într-un studiu nu a fost depistată nicio diferență semnificativă statistic în prevalența leziunilor trombotice din circulația fetală printre nou-născuții cu și fără trombofilie. Combinația dintre trombofilia maternă și fetală, de asemenea, nu a fost asociată cu creșterea leziunilor vasculare fetale. Rezultatele indică că trombofilia fetală, chiar și în contextul hipoperfuziei materne, nu este asociată cu leziuni vasculare fetale la nivelul placentei, deși aceasta poate reprezenta un factor de risc pentru leziunile declanșate de alte procese [19, 20].

Rezultatele unui studiu de cohortă prospectiv observațional a sugerat că gravidele cu trombofilie ereditară și făt cu trombofilie (mutația genei FVL G1691A, mutația genei protrombinei G20210A, deficiența de AT, deficiența proteinei S și deficiența proteinei C) nu posedă un risc crescut de rezultate negative obstetricale și perinatale ale sarcinii (inclusiv, vârsta gestațională la naștere, greutatea la naștere, incidența nou-născuților mici pentru vârsta gestațională, preeclampsia, sindromul HELLP și tulburări hipertensive materne) [19].

Ambiguitatea datelor obținute în studiile analizate anterior este cauzată, probabil, de diversitatea designului studiului, eterogenitatea populațiilor studiate, inclusiv eterogenitatea genetică a diferitor etnii, mărimea eșantionului, criteriile de includere, definițiile complicațiilor și tipurile de trombofilie studiate în plus, trombofilia și complicațiile sarcinii sunt frecvente și crește probabilitatea constatării întâmplătoare a acestor asociații. În scopul confirmării sau infirmării rolului trombofiliei ereditare fetale în patogeniza rezultatelor adverse ale sarcinii sunt necesare studii suplimentare [19, 20].

În concluzie, trombofilia reprezintă un spectru de

tulburări de coagulare ale sângelui, congenitale sau dobândite, asociate cu predispoziție pentru evenimente trombotice, care conduc la anomalii ale compoziției sângelui, fluxului sangvin sau peretelui vascular. Defectele congenitale (mutația genei FVL G1691A, mutația genei protrombinei G20210A, deficiența de AT, deficiența proteinei C, deficiența proteinei S) și defectele dobândite (AAF) transportă un risc puternic sau moderat și sunt asociate cu TEV și complicațiile obstetricale la gravide.

Bibliografie

1. Tranquilli A. L. *Thrombophilia*. In Tech, 2011, 226 p.
2. Liatsikos S., Tsikouras P., Manav B. et al. *Inherited thrombophilia and reproductive disorders*. J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc., 2016, 17(1), p. 45-50.
3. Davenport W. B., Kutteh W. H. *Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a review of screening patterns and recommendations*. Obstet. Gynecol. Clin. North. Am., 2014, 41(1), p. 133-144.
4. Lim A., Samarage A., Lim B. *Venous thromboembolism in pregnancy*. Obstet. Gynaecol. Reprod. Med., 2016, 26(5), p. 133-139.
5. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. RCOG Green-top Guideline, 2015, 37a, 40 p.
6. Ralli E., Zezza L., Caserta D. *Pregnancy and venous thromboembolism*. Curr. Opin. Obstet. Gynecol., 2014, 26(6), p. 469-475.
7. Carbone J., Rampersad R. *Prenatal screening for thrombophilias: indications and controversies*. Clin. Lab. Med., 2010, 30(3), p. 747-760.
8. Stevens S. M., Woller S. C., Bauer K. A. et al. *Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia*. J. Thromb. Thrombolysis., 2016, 41(1), p. 154-164.
9. Dobbenga-Rhodes Y. *Shedding Light on Inherited Thrombophilias: The Impact on Pregnancy*. J. Perinat. Neonatal. Nurs., 2016, 30(1), p. 36-44.
10. Radovi Jan, Aevi D., Popovic J., Tubic-Pavlovic A. *Thrombophilia in pregnancy - current issue of modern perinatology*. Acta. Medica. Medianae, 2015, 54(3), p. 54-58.
11. Gavrilă Alice O. *Evaluarea riscului tromboembolic și a particularităților anestezice la gravidele cu trombofilie ereditară*. Teză de doctorat. Craiova, 2012, 20 p.
12. Gherasim L. *Trombofilia ereditară și tromboembolismul venos*. Date actuale. Medicina Internă, 2008, nr. 5.
13. Bates S., Greer I., Middeldorp S. et al. *VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest., 2012, 141(2), pp. e691S-736S.
14. Philipp C. S., Faiz A. S., Beckman M. G. et al. *Differences in thrombotic risk factors in black and white*

women with adverse pregnancy outcome. *Thromb. Res.*, 2014, 133(1), p. 108-111.

15. Facco F., You W., Grobman W. *Genetic thrombophilias and intrauterine growth restriction: a meta-analysis*. *Obstet. Gynecol.*, 2009, 113(6), p. 1206-1216.

16. Kutteh W. H., Hinote C. D. *Antiphospholipid antibody syndrome*. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.*, 2014, 41(1), p. 113-132.

17. Kaiser J., Branch D. *Recurrent Pregnancy Loss: Generally Accepted Causes and Their Management*. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 2016, 59(3), p. 464-473.

18. Rezk M., Dawood R., Badr H. *Maternal and fetal outcome in women with antiphospholipid syndrome: a three-year observational study*. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.*, 2016, 29(24), p. 4015-4019.

19. Bellussi F., Contro E., Legnani C. et al. *Obstetric implications of fetal inherited thrombophilia in thrombophilic women*. *Pregnancy. Hypertens.*, 2014, 4(1), p. 54-58.

20. Gibson C. S., MacLennan A. H., Janssen N. G. et al. *Associations between fetal inherited thrombophilia and adverse pregnancy outcomes*. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2006, 194(4), p. e1-10.